Ueber Chinazolinphenylcarbonsäureester

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer hohen Philosophischen Fakultät

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

Von

Curt Grünbaum

aus Berlin

Tag der Promotion: 6. August 1926

Druck von Emil Ebering, Berlin NW. 7, Mittelstr. 29

Referenten: Prof. Dr. H. Thoms
Prof. Dr. W. Schlenk

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Als Appetit erregende Mittel werden in der Therapie Bitterstoffe verwendet, sowohl die bitteren Alkaloide — wie Chinin und Strychnin —, als auch die verschiedenartigen Pflanzenglykoside. Sie bewirken nach J. Pohl[1] oft in kurzer Zeit ein deutliches Ansteigen der Zahl weißer Blutkörperchen im zirkulierenden Blut. Ihre Fähigkeit, disponibles Nährmaterial aus den Reservestoffbehältern in den Kreislauf zu bringen, ist nach Pohls Ansicht die Ursache der allenthalben geübten diätetischen und therapeutischen Wirkung.

In der Hoffnung, einen stark antimykotischen Körper[2] zu erhalten, stellte C. Paal[3] im Jahre 1890 synthetisch Phenyldihydrochinazolin her, das sich — im Gegensatz zu seiner Annahme — als ein Appetit erregendes Mittel erwies. Die Synthese des erwähnten Phenyldihydrochinazolins gelang durch Kondensation von o-Nitrobenzylchlorid mit Anilin zu o-Nitrobenzylanilin, Formylierung des entstandenen Zwischenproduktes zu o-Nitrobenzylformanilid und Reduktion der formylierten Nitroverbindung zu o-Aminobenzylformanilid, welches sich unter spontaner Wasserabspaltung zu Phenyldihydrochinazolin kondensiert.

Es wurde nun durch F. Penzold[4] festgestellt, daß salzsaures Phenyldihydrochinazolin den Verlauf der Magenverdauung beim Menschen konstant erheblich beschleunigt. Zugleich mit dieser Wirkung trat ein mehr oder minder intensives Hungergefühl auf, das zuweilen bis zum Heißhunger anstieg. Diese Beobachtungen gaben Veranlassung zur therapeutischen Verwendung des Chlorhydrates in den verschiedensten Fällen von Appetitlosigkeit. Kurz darauf stellte Penzold[5] weiter fest, daß die freie Base von gleicher Wirkung ist wie das salzsaure Salz, vor welchem sie den Vorzug

1. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 25, 51.
2. Fränkel, Arzneimittels. 1919, 731.
3. Ber. 22, 2687.
4. Therapeut. Monatsh. 1890, 59.
5. Therapeut. Monatsh. 1893, 204.

fast völliger Geschmacklosigkeit besitzt. In den Arzneiverkehr gelangte die Base als Tannat unter dem Namen Orexinum tannicum, welches in Wasser fast unlöslich und daher geschmacklos ist, sich jedoch in verdünnter Salzsäure, also auch im Magen, leicht löst. Analog der Synthese des Phenyldihydrochinazolins stellte Paal[1] einige Derivate her, so das

p - Chlorphenyldihydrochinazolin,
p - Bromphenyldihydrochinazolin,
p - Phenetyldihydrochinazolin,
m - Amidophenyldihydrochinazolin und
n - Allyldihydrochinazolin.

Diese Verbindungen erwiesen sich im Gegensatz zu Orexin für die therapeutische Verwendung als unbrauchbar, teils, weil sie — wie p-Chlor- und p-Bromphenyldihydrochinazolin wegen ihrer Unlöslichkeit überhaupt keine merkliche Wirkung äußerten, teils, weil sie, wie p-Phenetyl- und m-Amidophenyl- und Allyldihydrochinazolin- sich als starke Gifte erwiesen. Nach dieser Richtung hin wurden andere Chinazolinderivate[2] untersucht, von denen sich das Diphenyldihydrochinazolin[3] als völlig unwirksam erwies; Methylphenyldihydrochinazolin[4] ist sehr giftig, während Anisyldihydrochinazolin erheblich giftiger als Orexin ist und keine appetiterregende Wirkung besitzt; Phenäthyldihydrochinazolin zeigt nur Andeutungen von Appetitvermehrung, ist jedoch erheblich giftiger als Phenyldihydrochinazolin; salzsaures Tolyldihydrochinazolin ist ebenso giftig wie Orexin, aber ohne Appetitwirkung.

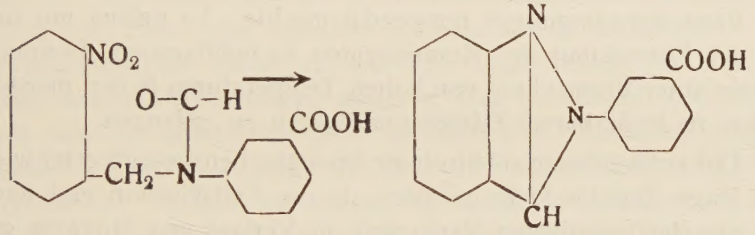
Es wurde daher versucht, ein Chinazolinderivat herzustellen, das frei von toxischer Nebenwirkung ist. Diesen Gedanken verfolgte seinerzeit schon Paal, welcher die vorher angeführten Derivate herstellte und prüfen ließ. Die von ihm hergestellten Verbindungen entsprachen in ihrer therapeutischen Wirkung jedoch nicht seinen Erwartungen.

Ausgehend von der Tatsache, daß Säuregruppen die Giftigkeit im Anilinkern stark herabsetzen, wie dieses durch E. Salkowski[1] nachgewiesen wurde, hat schon Paal den Versuch unternommen,

---

1. Journ. f. prakt. Chem. 48, 537.
2. Therapeut. Monatsh. 1890, 374.
3. Ber. 23, 2187.
4. Ber. 19, 1604.
5. Zeitschr. f. physiol. Chem. 7, 94.

den Anilinrest durch Aminobenzoesäuren zu ersetzen. Es geschah dieses wohl auch in der Absicht, durch Einführung der Carboxylgruppe die Löslichkeit des Orexinringes zu erhöhen und mit ihr die therapeutische Wirkung. Dabei waren die Schwierigkeiten zu überwinden, die Paal und Fritzweiler[1] bei der Kondensierung von o-Nitrobenzylchlorid mit m-Aminobenzoesäure gefunden hatten. Bei der Einwirkung der Komponenten in alkoholischer Lösung bildet sich analog der Synthese des Phenyldihydrochinazolins o-Nitrobenzyl-m-aminobenzoesäure, die jedoch nicht in den homologen Aminokörper übergeführt werden konnte. Dagegen gelang die Formylierung und Acetylierung, zu o-Nitrobenzylformyl-m-aminobenzoesäure und o-Nitrobenzylacetyl-m-aminobenzoesäure. Eine Reduktion der Nitrogruppe mit gleichzeitigem Ringschluß unter Wasseraustritt gelang jedoch nicht, obwohl die Versuchsbedingungen nach Möglichkeit variiert wurden. Aus den Arbeiten Paals[2] ist ersichtlich, daß sich bei der Reduktion der formylierten und acetylierten o-Nitrobenzyl-m-aminobenzoesäure — analog den Lellmannschen[3] Versuchen — der entsprechende Acylrest abspaltet unter Bildung von Indacylbenzoesäure.



Bei meiner Arbeit ließ ich mich von dem Grundgedanken leiten, die appetitvermehrende Wirkung des Orexins mit den anästhesierenden Eigenschaften der p-Aminobenzoesäureester zu vereinigen, um dadurch zu therapeutisch wertvollen Präparaten zu gelangen. Das Nächstliegende war daher die synthetische Herstellung der freien Dihydrochinazolin-3-benzoesäure, durch deren Veresterung ich zu den gewünschten Präparaten zu gelangen hoffte. Von besonderem chemischen Interesse war es, festzustellen, ob bei Verwendung von Aminobenzoesäure in Parastellung bei analoger Versuchsanordnung nicht die Bildung des Chinazolinringes erzielt werden kann. So stellte ich o-Nitrobenzyl-p-

1. Ber. 25, 3590.
2. Ber. 25, 3590.
3. Ber. 19, 1604.

aminobenzoesäure und o-Nitrobenzylformyl-p-aminobenzoesäure her, bei deren Reduktion in saurer Lösung starke Verharzung eintrat; aus dem Reaktionsgemisch konnte nur noch p-Aminobenzoesäure in kleinen Mengen isoliert werden. Die verschiedenartigst durchgeführten Reduktionsversuche in neutralen und alkalischen Medien führten auch nicht zu der gewünschten Verbindung.

Auf Grund der Ueberlegung, daß durch Formylierung der o-Nitrobenzylaminobenzoesäure eine weitere Säuregruppe an das bereits durch zwei negative Radikale besetzte Stickstoffatom tritt, glaube ich den Hinderungsgrund für die Bildung des Chinazolinringes in der zu starken Belastung des Stickstoffatoms mit negativen Resten erblicken zu müssen.

Aus diesem Grunde verwandte ich zu den weiteren Versuchen anstelle von p-Aminobenzoesäure deren Ester und Derivate.

Auffallenderweise trat bei der Kondensation von o-Nitrobenzylchlorid mit den verschiedenen p-Aminobenzoesäureestern, die nach der von C. Paal beschriebenen Versuchsanordnung vorgenommen wurde, weitgehende Verharzung ein, die eine Aenderung der Versuchsbedingungen notwendig machte. Es gelang mir nur bei der Einwirkung der Komponenten in indifferenten Lösungsmitteln unter Vermeidung von hohen Temperaturen in den meisten Fällen zu isolierbaren Zwischenprodukten zu gelangen.

Die entstandenen o-Nitrobenzyl-p-aminobenzoesäureester wurden lange Zeit für Oele gehalten, da die Kistallisation erst nach den verschiedenartigsten Versuchen im Verlauf von Monaten gelang. Bei einigen Derivaten steht die Kristallisation noch aus.

Die Formylierung dieser Verbindungen gelingt nur durch Erhitzen mit hochkonzentrierter Ameisensäure am Rückflußkühler, da bei Versuchen im Einschlußrohr harzartige und nicht mehr isolierbare Produkte entstehen. Nachdem ich durch Elementaranalyse diese Verbindungen meinen Erwartungen entsprechend identifiziert hattte, versuchte ich zu denselben Reaktionsprodukten zu gelangen, indem ich die entsprechenden p-Aminobenzoesäureester zuerst einer Formylierung unterzog und darauf mit o-Nitrobenzylchlorid kondensierte. Die Herstellung von Formylamin-p-benzoesäureestern gelang durch längeres Kochen mit konzentrierter Ameisensäure. Die nachfolgende Kondensation mit o-Nitrobenzylchlorid ging auch verhältnismäßig leicht vonstatten, wenn man, analog

wie oben beschrieben, die Komponenten durch Kochen in indifferenten Lösungsmitteln kuppelt. Die auf diese Art hergestellten Verbindungen waren identisch mit den zuvor berichteten.

Bei der Reduktion der Verbindungen vom Typus o-Nitrobenzylformyl-p-aminobenzoesäureester war zu befürchten, daß, wie bei den Arbeiten Paals, der Formylrest abspringt. Trotzdem unternahm ich Reduktionsversuche mit Zinn und Salzsäure; Zinn, Zinnchlorür und Salzsäure; Zinnchlorür und alkoholische Salzsäure; Zinn, Zinnchlorür und Essigsäure, die mich jedoch nicht zu den gesuchten Chinazolinringen führten. Beim Zerlegen der vermeintlichen Zinndoppelsalze konnte ich Spaltungsprodukte und reduzierte Ausgangsmaterialien, jedoch letztere in nur sehr geringer prozentualer Ausbeute im Verhältnis zur angewandten Menge isolieren. Bei der Aufarbeitung eines dieser Versuche erhielt ich als Endprodukt salzsaures Orexin, das nach dem Umkristallisieren durch seinen Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als solches charakterisiert wurde. Zu einer Verbrennung langte das gereinigte Material jedoch nicht.

Da mich die vorher genannten Methoden nicht zum Ziele führten, unternahm ich die Reduktion in alkalischen Medien. Mit Hilfe von Eisen und Alkalien; Zinkstaub und Alkali, sowie mit Natriumamalgam konnte ich aus den entstandenen Verharzungen keine neuen Verbindungen isolieren, was ich darauf zurückführe, daß beim Erwärmen mit Alkali die Ester eine Verseifung erleiden. Diese Annahme bestätigt die bei der freien Säure aufgestellte Hypothese. Deshalb verwandte ich Aluminiumamalgam als neutrales Reduktionsmittel in alkoholischer Lösung. Unter diesen Versuchsbedingungen gelangte ich schließlich zu Reaktionsgemischen, aus welchen ich die Chinazolinphenylcarbonsäureester gewinnen konnte. Die Ausbeute bei diesem Verfahren ist äußerst gering; ich führe dieses darauf zurück, daß neben der großen Absorptionsfähigkeit des entstandenen Aluminiumhydroxydschlammes ein großer Teil Spaltungsprodukte entstand. Bei der Extraktion des Schlammes im Soxhlet zog ich verhältnismäßig große Mengen an entsprechenden p-Aminobenzoesäureestern und o-Nitrobenzylalkohol oder o-Aminobenzylalkohol aus und daneben nur geringe Anteile der bisher unbekannten, gesuchten Verbindungen. Die Isolierung der letzteren war deshalb mit großen Schwierigkeiten verbunden, weil die aufgearbeiteten Endprodukte ölige, nicht zur Kristallisation zu bringende Massen waren, und die gesuchten

Dihydrochinazolinderivate ganz ähnliche Verbindungen eingehen wie die entsprechenden p-Aminobenzoesäureester. Die freien Dihydrobasen lassen sich im Hochvacuum ebenso wenig unzersetzt destillieren wie Aminobenzoesäureester und auch nicht durch Wasserdampfdestillation isolieren. Die salzsauren Salze dissoziieren in gleicher Weise wie die Chlorhydrate der Aminobenzoesäureester. Bei Gemischen der salzsauren Salze beider Basen, die infolge von Verunreinigungen erst nach Wochen fest wurden, blieben fraktionierte Kristallisationsversuche ergebnislos. Mein Bestreben ging nun darauf hinaus, Säuren zu finden, die nur mit einer der beiden Basen Salze bilden. Nach den verschiedensten Versuchen mit Chlorsäure; Pikrolonsäure; Gallussäure; Gerbsäure; Metallchloriddoppelsalzen erwies sich am einwandfreisten die Fällung der Dihydrobase als Pikrat oder Oxalat. Das oxalsaure Salz wurde daher zur Trennung des Basengemisches in allen Fällen herangezogen, wobei zu bemerken ist, daß es oftmals erst nach dem Kochen in absolutem Alkohol ausfällt. Dieses ist nach meiner Ansicht dadurch zu erklären, daß die Nitrogruppe bei ihrer Reduktion nicht unmittelbar zum Ringschluß gebracht wird, wie dieses auch schon von C. Wolff[1] erwähnt wird, sondern erst infolge der hygroskopischen Eigenschaften des Alkohols Wasseraustritt mit gleichzeitiger Ringbildung eintritt. Eine Stütze für diese Theorie ist die Tatsache, daß sich die Menge des ausfallenden Salzes mit verlängerter Kochdauer vermehrt.

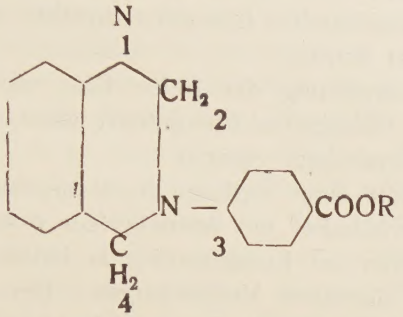
Zwischenreaktionsprodukte vom Typus o-Aminobenzylformyl-p-benzoesäureester konnten nicht isoliert werden.

Die Gewinnung der Oxalate und Pikrate wird leicht erzielt durch Versetzen der alkoholischen Basengemischlösung mit alkoholischer Säurelösung. Nach der Bildung der entsprechenden Salze wurden die Lösungen mit Aether versetzt, wobei sich die Salzmengen wesentlich vergrößerten und die überschüssige Oxal- bezw. Pikrinsäure sowie die entsprechenden, nicht in Reaktion getretenen p-Aminobenzoesäureester in Lösung gehalten wurden. Aus dem ätherischen Filtrat wurden die Chlorhydrate der p-Aminobenzoesäureester durch Einleiten von trockenem Salzsäuregas gefällt und identifiziert.

Das Aufarbeiten der Oxalate zu den freien Dihydrobasen geschah durch Neutralisation einer verdünnten Lösung des Salzes mit Kalkwasser unter Zusatz von Phenolphtalein als Indikator

1. Ber. 25, 3030.

und Aufnehmen der freien Basen in Aether. Beim Abdestillieren des Lösungsmittels restierten hellgelbe Oele, deren Kristallisation bisher nur in einem Falle nach monatelangem Stehen gelang. Nach dieser Arbeitsmethode wurden hergestellt:



3,4, Dihydrochinazolin 3-p-benzoesäureäthylester, II. 3,4, Dihydrochinazolin 3-p-benzoesäurepopylester, III. 3,4, Dihydrochinazolin 3-p-benzoesäureisobutylester, IV. 3,4, Dihydrochinazolin 3-p-benzoyldiäthylaminoäthanol.

Während die mit I. bezeichnete Base kristallisiert werden konnte, sind II, III, IV hellgelbe Oele.

Im Gegensatz zu den gutgelungenen Salzbildungen der Dihydrochinazolin 3-p-benzoesäureäthyl- und propylester, konnte von dem Isobutylderivat nur das oxalsaure Salz rein dargestellt werden, während von Dihydrochinazolin 3-p-benzoyldiäthylaminoäthanol, die selbst absolut nicht ganz frei von p-Aminobenzoyldiäthylaminoäthanol zu sein scheint, Oxalat und Pikrat nicht analysenrein gewonnen werden konnte.

Es konnte nicht verhindert werden, daß selbst bei vorsichtigster Reduktion der absolut aminobenzoesäurefreien o-Nitrobenzylformyl-p-aminobenzoesäureester trotz des neutralen Mediums sich stets ein Teil freier Aminobenzoesäureester abspaltete, wofür keine Erklärung gefunden werden konnte. Der Nachweis der letzteren durch Diazotieren und Kondensieren mit Naphtol als Farbreaktion ist äußerst scharf, so daß es ein leichtes ist, die geringsten Spuren an diesen Verunreinigungen nachzuweisen. Beim längeren Erhitzen in stark saurer Lösung erleiden die Dihydrobasen Ringsprengung und geben eine positive Diazofarbreaktion, die vorher ausbleibt. Sie sind nahezu unlöslich in kaltem Wasser, dagegen leicht löslich in organischen Lösungsmitteln.

Zu denselben Dihydrobasen gelangte ich durch Reduktion der nicht formylierten o-Nitrobenzyl-p-aminobenzoesäureester und Kochen der entstandenen reduzierten Homologen mit Ameisen-

säure. Auch bei dieser geänderten Synthese bewährte sich die Reduktion mit Aluminiumamalgam nach vergeblichen anderen Versuchen. Als Endprodukt des durch Formylieren bewirkten Ringschlusses hinterblieb ein braunschwarzes Oel, das nach längerem Stehen kristallinischen Charakter annahm und als ameisensaures Salz erkannt wurde.

Zur Gewinnung der freien Base wurde das ameisensaure Salz in das Chlorhydrat übergeführt, dann, wie berichtet, gereinigt und als Dihydrobase erkannt.

Mit Hilfe einer weiteren Synthese durch Kuppelung von o-Aminobenzylalkohol mit formyliertem p-Aminobenzoesäureestern durch Kochen der Komponenten in indifferenten Lösungsmitteln erhielt ich dieselben Verbindungen. Der Prozeß verlief jedoch nicht so eindeutig, wie ihn vorstehende Gleichung zeichnet; als Endprodukte erhielt ich freien und formylierten p-Aminobenzoesäureester und ein leicht dissoziierbares ameisensaures Salz der gesuchten Dihydrobase, das auch bei der vorher berichteten Methode als erstes Reaktionsprodukt erkannt wurde. Die Aufarbeitung geschah in der zuvor erwähnten Weise.

Im Verfolg meiner ersten Absicht, die freie 3,4, Dihydrochinazolin 3-p-benzoesäure herzustellen, versuchte ich die Chinazolin 3 p phenylcarbonsäureester zu verseifen, was nicht gelang. Bei den verschiedenartigst unternommenen Versuchen traten stets vollständige Verharzungen ein, die mich zur Einstellung dieser Versuche zwangen.

Ich hielt es für wichtig, Versuche darüber anzustellen, wie sich die Dihydrobasen gegenüber oxydativen Eingriffen verhielten. Bei einer Oxydation in saurer Lösung war eine vollständige Aufsprengung des Ringes zu befürchten, wie dieses bei der Reduktion in salzsaurer Lösung beobachtet wurde und selbst, wie erwähnt, bei der Methode mit Aluminiumamalgam nicht vollständig verhindert werden konnte. In stark alkalischen Medien konnte ich wegen der leichten Zersetzlichkeit und Verseifbarkeit der Ester auch nicht oxydieren. Nur bei nicht zu hoch gewählten Temperaturen gelang es die Dihydrobasen durch sehr verdünnte alkalische Kaliumpermanganatlösung in die entsprechenden Ketobasen überzuführen; daß hierbei die Ausbeuten sehr gering waren, ließ sich leicht voraussagen. Nachdem ich unert diesen Versuchsbedingungen zu einem neuen Körper gelangt war, welchem ich eine entsprechende Formel beilegen zu müssen glaubte, wie dem auf ähnliche Art hergestellten 3n Phenyl-4-ketodihydrochinazolin, war ich

bemüht, diese Verbindung synthetisch herzustellen. Die Synthese beruht auf der Kondensation von o-Nitrobenzoylchlorid mit p-Aminobenzoesäureester und Formylierung zu o-Nitrobenzoyl-formyl-p-aminobenzoesäureester oder durch Kuppelung von o-Nitrobenzoylchlorid mit Formylamin-p-benzoesäureestern unter Versuchsbedingungen, die den vorher berichteten analog gewählt wurden. Bei der Reduktion der formylierten Nitrokette mit Aluminiumamalgam gelangte ich zu öligen Endprodukten, die nicht — infolge der Verunreinigungen — zur Kristallisation gebracht werden konnten. Eine weitere Möglichkeit für die Herstellung der Ketobasen ergab sich in der Kondensation von o-Aminobenzoesäure mit Formylamin-p-benzoesäureestern, die, wie bei der Gewinnung der Dihydrobase, positiv verlief. Wenn ich bei der Isolierung der Chinazolin 3-p-benzoesäureester mit Sicherheit über das oxalsaure Salz eine quantitative Trennung ausführen konnte, so wurde in diesem Falle die geeignete Säure zur Trennung des Basengemisches nicht gefunden, da ich als einziges Salz nur das Chlorhydrat gewann. Durch fraktionierte Kristallisation des letzteren erhielt ich schließlich ein reines salzsaures Salz, aus welchem folgende Ketobasen hergestellt wurden.

I. 3,4, Dihydrochinazolin-4-keto-3-p-benzoesäureäthylester. II. 3,4, Dihydrochinazolin-4-keto-3-p-benzoesäurepropylester. III. 3,4, Dihydrochinazolin-4-keto-3-p-benzoesäureisobutylester. IV. 3,4, Dihydrochinazolin-4-keto-3p-benzoyldiäthylaminoäthanol. Diese Verbindungen sind etwas wasserlöslicher als die entsprechenden Dihydrobasen und konnten bis auf 3 und 4 kristallinisch erhalten werden.

Zur Vervollständigung der Untersuchungen an den Chinazolinphenylcarbonsäureestern versuchte ich durch Hydrierung Basen vom Typus des therapeutisch unwichtigen 3-n-Phenyltetrahydrochinazolins herzustellen. Da die leichte Zersetzlichkeit der Dihydrobasen keine stark wirkende Hydierung in saurer und alkalischer Lösung erlaubte und das nur schwach angreifende Aluminiumamalgam nicht zum gewünschten Ziele führte, blieb mir noch die katalytische Reduktion mit Palladium in der Schüttelente. Leider erwiesen sich die Dihydrobasen als Katalysatorengifte wie Chinolin, Chinazolin und ähnliche Verbindungen.

Es war jetzt interessant, zu erforschen, ob die hergestellten Präparate noch die den Ausgangsmaterialien anhaftenden Eigenschaften besitzen. Dabei zeigte sich, daß die Zwischenprodukte

ohne Ringschluß die typischen therapeutischen Wirkungen der p-Aminobenzoesäureester, nämlich ihr Anästhesierungsvermögen, vollkommen eingebüßt hatten. Diese Tatsache steht im Einklang mit den Arbeiten von Thoms und Ritsert.[1] Aus der Uebersicht der von ihnen hergestllten Verbindungen ergibt sich, daß durch Eingriffe in die Aminogruppe des p-Aminobenzoesäureäthylesters dieser in seiner typischen Wirksamkeit Einbuße erleidet. Besonders gilt dieses für die Einführung negativer Gruppen, welche die anästhesierenden Eigenschaften nahezu auslöschen, während bei Einführung positiver Radikale in die Aminogruppe noch schmerzstillende Wirkungen, wenn auch in abgeschwächtem Maße, wahrnehmbar sind. Daß die Ringschließung bei Alkaloiden mit der physiologischen Wirkung im Zusammenhang steht, beweisen nach C. Fränkel[2] die Beziehungen zwischen Pentamethylendiamin[3] und Piperidin; δ-Aminovaleriansäure und Piperidon; γ-Aminobuttersäure und α-Pyrrolidon und vieler anderer.

Analog bewirkte auch bei den von mir hergestellten Verbindungen der Ringschluß die therapeutische Wirksamkeit, so daß diese Gruppe der Chinazolinbenzoesäureester in eine Parallele zu den Alkaloiden gestellt werden kann und nicht mehr als Derivat der p-Ainobenzoesäureester aufgefaßt werden darf. Die Dihydrobasen besitzen neben ihrem scharfen, gewürzigen, an Pfeffer erinnernden Geschmack ein den Ausgangsmaterialien nicht gleichkommendes Anästhesierungsvermögen, das sowohl auf der Zunge geprüft, als auch insbesondere an Kaninchen ausprobiert wurde. Die untersuchten Ester verursachen eine mehr oder minder schnell eintretende Gefühllosigkeit des Auges, wobei Reizungen oder Trübungen der Cornea nicht wahrnehmbar sind. Ob diese Verbindungen als therapeutisch verwendbare Arzneimittel in Frage kommen können, wird sich erst später ergeben, wenn die Ausbeuten rationeller gestaltet werden können, da die bisher angestellten Tierversuche, insbesondere Fütterungsversuche zur Beobachtung einer wesentlichen Beschleunigung der Magenverdauung mit gleichzeitiger Appetitvermehrung, infolge Materialmangels noch nicht zum Abschluß gebracht wurden.

Es besteht die Aussicht, mit Hilfe einer neuen von mir noch

1. Arb. a. d. pharm. Inst. Band XII.
2. Fränkel, Arzneimittels. 1919, 296.
3. Ber. 33; 22, 3335; — 23; 1772.

nicht genügend untersuchten katalytischen Reduktionsmethode, die mich vorübergehend schon zu bisher noch nicht eindeutig bestimmten Hydrierungsprodukten der Dihydrochinazolin 3-p-phenylcarbonsäureester führte, auch die prozentualen Ausbeuten bei der Reduktion der Nitroketten wesentlich verbessern zu können.

Versuchsteil.

o-Nitrobenzyl-p-amidobenzoesäure.

1 Mol o-Nitrobenzylchlorid und 2 Mol p-Aminobenzoesäure wurden in Alkohol gelöst und 6 Stunden auf dem Wasserbade am Rückflußkühler gekocht. Die rötliche, alkoholische Lösung wurde durch Kochen mit Tierkohle entfärbt und heiß filtiert. Beim Erkalten fiel die gesuchte Verbindung in Kristallen aus. Um die nicht in Reaktion getretene Aminobenzoesäure zu entfernen, wurde die Verbindung mit Salzsäure ausgewaschen und die letztere mit Wasser entfernt. o-Nitrobenzyl-p-aminobenzoesäure löst sich kalt in 35 Teilen Alkohol, sehr leicht in Eisessig, Amylalkohol, schwerer in Essigäther, Chloroform, Aceton und gar nicht in Wasser, Petroläther und Ligroin. Die Reinigung geschah durch Aufnehmen in Aceton und Ausfällen mit Petroläther. Die Verbindung behielt dann einen Schmelzpunkt von 211°.

0,1813s gab 0,4097CO_2 und 0,0722 H_2O
0,1442s gab 17,55 ccm N_2 bei 18° b — 759,7 bei 15°

	errechnet	gefunden
C % —	61,719	61,65
H % —	4,436	4,454
N % —	10,285	10,401
O %	23,563	

o-Nitrobenzylformyl-p-aminobenzoesäure.

6 g o-Nitrobenzyl-p-aminobenzoesäure wurden in 25 g 95 %-iger Ameisensäure gelöst und 8 Stunden rückfließend im Oelbad gekocht. Nach dem Entfärben der stechend riechenden, rötlichen Flüssigkeit kristallisierte die gesuchte Verbindung beim Verjagen der nicht in Reaktion getretenen Ameisensäure aus; sie wurde mit Wasser gewaschen und aus Alkohol bis zum Konstantbleiben des Schmelzpunktes (222° — 223°) umkristallisiert.

0,1335s gab 0,2927 CO_2 und 0,0351 H_2O
0,1259s gab 10,1 ccm N_2 bei 18° b — 761,0 bei 15°

	errechnet	gefunden
C % —	59,976	59,814
H % —	4,0318	4,1875
N % —	9,3352	9,3978
O % —	26,656	

Erste sythetische Methode.

o-Nitrobenzyl-p-aminobenzoesäureäthylester.

Ein Gemenge von 1 Mol- o-Nitrobenzylchlorid und 2 Mol p-Aminobenzoesäureäthylester wurden eine Stunde lang auf dem Wasserbade erhitzt, wobei die Körper unter leichtem Sieden schmolzen. Alsdann wurde das Erhitzen im Oelbad bei 130° fortgesetzt; die anfangs hellgelbe Flüssigkeit färbte sich bräunlich und schwärzte sich schließlich. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zusatz von Wasser als bräunlich-schwarzes Oel gefällt und in Chloroform aufgetnommen. Nach Verdampfen des Lösungsmittels hinterblieb ein schwarzes Oel, das nach 14tägigem Stehen zu einer festen, schwarzen Masse erstarrte, welche sich in organischen Lösungsmitteln leicht löste. Da eine Kristallisation des Salzes nicht gelang und bei dem Versuch, die Verbindung durch Destillation im Hochvacuum zu reinigen, Zersetzung eintrat, wurden die Versuchsbedingungen geändert. Es wurden 5,2 g o-Nitrobenzylchlorid und 10 g p-Aminobenzoesäureäthylester in 30 ccm Alkohol als Lösungsmittel 10 Stunden rückfließend auf dem Wasserbade gekocht. Auf Zusatz von Wasser zu dem Reaktionsgemisch fiel ein gelbes Oel aus, dessen Menge durch Sättigen mit Kochsalz und starkes Abkühlen vermehrt wurde. Nach längerem Stehen erstarrte die Verbindung zu Kristallen, die aus Alkohol umkristallisiert werden konnten. Das Salz löste sich in heißem Alkohol, heißem Chloroform, weniger in Aether und nur in Spuren in Wasser, Ligroin und schwachen Säuren. Um die letzten Anteile des nicht in Reaktion getretenen p-Aminobenzoesäureäthylesters zu entfernen, wurde die Verbindung mehrmals mit verdünnter Salzsäure gewaschen und behielt dann einen konstanten Schmelzpunkt von 107°. Ausbeute 60 %.

0,1201s gab 0,2816 CO_2 und 0,05765 H_2O
0,1156s gab 9,3 ccm N_2 bei 19° b — 748,2 bei 18°.

	errechnet	gefunden
C % —	63,977	63,966
H % —	5,3724	5,373
N % —	9,3328	9,2312
C % —	21,317	

o-Nitrobenzylformyl-p-aminobenzoesäureäthylester.

8 g o-Nitrobenzyl-p-aminobenzoesäureäthylester wurden in 32 g 100 %iger Ameisensäure gelöst und 8 Stunden im Oelbad bei 125° am Rückflußkühler gekocht. Das dunkelrot gefärbte Reaktionsgemisch wurde durch Einblasen von Luft von dem größten Teil der nicht in Reaktion getretenen Ameisensäure befreit, wobei die gesuchte Verbindung bald in weißen Schuppen auskristallisierte. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol behielt die Verbindung einen Schmelzpunkt von 123°. Das Reaktionsprodukt löste sich in Alkohol, Eisessig, Chloroform, heiß in Aceton, Toluol, wenig in siedendem Aether und beinahe gar nicht in Wasser, Ligroin, verdünnten Säuren und Alkalien. Ausbeute 98 %.

0,1645s gab 0,3622 CO_2 und 0,0701 H_2O
0,1241s gab 8,7 ccm N_2 bei 17° b — 766,0 bei 14°.

	errechnet	gefunden
C % —	60,33	60,234
H % —	4,7701	4,7686
N % —	8,2854	8,2954
O % —	26,616	

Formylamin-p-benzoesäureäthylester.

10 g p-Aminobenzoesäureäthylester wurden in 40 g 100 %iger Ameisensäure gelöst und 6 Stunden im Oelbad bei 155° bis 160° gekocht. Beim Erkalten des starksauren, hellgelben Reaktionsgemisches fiel ein weißer kristallinischer Niederschlag aus, der aus Alkohol bis zum Konstantbleiben des Schmelzpunktes (148,5°) umkristallisiert wurde. Die Verbindung löste sich leicht in organischen Lösungsmitteln, schwerer in Aether, Ligroin und sehr wenig in Wasser.

0,1532s gab 3499 CO_2 und 0,0712 H_2O
0,1316s gab 7,8 ccm N_2 bei 20° b — 780,6 bei 13°.

	errechnet	gefunden
C % —	62,48	62,31
H % —	5,25	5,2006
N % —	7,31	7,259
O %	24,99	

Die Ausbeute war nahezu quantitativ.

o-Nitrobenzylformyl-p-aminobenzoesäureäthylester.

1 Mol o-Nitrobenzylchlorid und 2 Mol Formylamin-p-benzoesäureäthylester wurden in Alkohol als Lösungsmittel 6 Stunden rückfließend gekocht. Beim Erkalten des entfärbten Filtrates kristallisierte die gesuchte Verbindung aus und zeigte nach mehrmaliger Umkristallisierung einen Schmelzpunkt von 123°. Der Mischschmelzpunkt bewies die Identität mit dem vorher beschriebenen o-Nitrobenzylformyl-p-aminobenzoesäureäthylester.

3,4, Dihydrochinazolin-3-p-benzoesäureäthylester.

Plattgedrückter, zerkleinerter Aluminiumdraht wurde mit 15-%iger Natronlauge bis zum Beginn einer stürmischen Wasserstoffentwicklung angeätzt, worauf er mit Wasser gut ausgewaschen und in ½%iger Sublimatlösung geschüttelt wurde. Diese Art der Amalgamierung wurde zweimal wiederholt; alsdann wurde das Aluminiumamalgam nacheinander mit Wasser, Alkohol, Aether gewaschen und in eine alkoholische Lösung von o-Nitrobenzylformyl-p-aminobenzoesäureäthylester eingetragen, wobei eine anfangs heftige Wasserstoffentwicklung eintrat. Nach einigen Stunden wurde die Reaktion durch Erwärmen beschleunigt und der Aluminiumhydroxydschlamm mit heißem Alkohol erschöpft. Das rötliche, alkoholische Filtrat wurde durch längeres Kochen mit Tierkohle entfärbt und im Vacuum eingeengt. Dabei kristallisierte die nicht reduzierte, formylierte Nitroverbindung aus, während die gesuchte Base nach dem Abfiltrieren des Nitrokörpers und vollständigem Verdampfen des Lösungsmittels als Oel zurückblieb. Nach wiederholtem Trocknen durch Aufnehmen in absolutem Aether erstarrte der ölige Rückstand nach mehrwöchigem Stehen im Vacuum zu einer gelblichen, halb festen amorphen Masse, die sich nicht in Ligroin und Wasser, dagegen in allen anderem organischen Lösungsmitteln leicht löste. Beim Aufnehmen des Oeles in alkoholischer Salzsäure und Uebersättigen mit der vierfachen Menge Aether fiel ein voluminöser, weißer, kristallinischer Niederschlag aus, welcher aus absolutem Alkohol umkristallisiert werden

konnte. Beim Neutralisieren einer gut gekühlten, wässerigen Lösung dieser Verbindung fiel ein voluminöser, weißer Niederschlag aus, der aus 30%igem Methylalkohol umkristallisiert wurde. Das reine Reaktionsgemisch enthielt anfangs Spuren von p-Aminobenzoesäureäthylester, die durch Waschen mit 2 %iger Salzsäure unter großen Verlusten vollständig entfernt wurden. Später wurde das Basengemisch über das Oxalat getrennt. Die Base löste sich kalt in Alkohol, Aether, Aceton, Methylalkohol, Eisessig, Chloroform, Nitrobenzol, Benzol, heiß in Toluol, in siedendem Ligroin und sehr wenig in Wasser. Ausbeute ungefähr 3 %. Schmelzpunkt $114^0 — 115^0$.

0,1427s gab 0,3805 CO_2 und 0,0719 H_2O
0,1968s gab 16,9 ccm N_2 bei 22^0 b — 766,5 bei 20^0.

	errechnet	gefunden
C % —	72,82	72,745
H % —	5,7577	5,638
N % —	10,003	9,989
O % —	11,422	

Molekulargewicht errechnet 280,146. Gefunden nach der kryoskopischen Methode in Benzol 298; 297; 297,5.

Zweite synthetische Methode.

o-Aminobenzyl-p-aminobenzoesäureäthylester.

Als Ausgangsmaterial diente o-Nitrobenzyl-p-aminobenzoesäureäthylester, über dessen Gewinnung vorher berichtet wurde. Die Reduktion zum homologen Aminokörper geschah durch Aluminiumamalgam in der vorher beschriebenen Versuchsanordnung. Aus dem entfärbten alkoholischen Filtrat kristallisierte die gesuchte Verbindung in hellgelben Blättchen aus, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol einen Schmelzpunkt von $126,5^0$ behielten. Das Salz löste sich leicht in organischen Lösungsmitteln.

0,1234s gab 0,3214 CO_2 und 0,0739 H_2O
0,1879s gab 16,8 ccm N_2 bei 24^0 b — 766,7 bei 22^0.

	errechnet	gefunden
C % —	71,07	71,054
H % —	6,715	6,7013
N % —	10,370	10,33
O % —	11,845	

3,4, Dihydrochinazolin-3-p-benzoesäureäthylester.

Beim Kochen von o-Aminobenzyl-p-aminobenzoesäureäthylester mit der vierfachen Menge 100 %iger Ameisensäure im Oelbad resultierte nach 6stündiger Reaktionsdauer eine stechend riechende, bräunlich rote Flüssigkeit, die fast bis zur Trockne eingeengt wurde. Nach einiger Zeit kristallisierte die bräunliche Masse und wurde in verdünnter Salzsäure gelöst. Beim Alkalisieren der entfärbten Lösung fiel ein weißer Niederschlag aus, der zur vollständigen Entfernung des p-Aminobenzoesäureäthylesters mit verdünnter Salzsäure gewaschen wurde. Die Verbindung wurde mehrmals aus 30 %igem Methylalkohol umkristallisiert und durch ihren Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als die gesuchte Dihydrobase identifiziert.

Dritte synthetische Methode.

Zur Darstellung von im Handel nicht erhältlichem o-Aminobenzylalkohol wurde als Ausgangsmaterial der mir von den Höchster Farbwerken gütigst überlassene technisch reine o-Nitrobenzaldehyd gewählt. Die Reinigung des grünen Ausgangsstoffes geschah durch Wasserdampfdestillation, wobei der Farbstoff nicht überdestillierte. Der reine o-Nitrobenzaldehyd wurde nach Cannizaro gespalten, indem ein Teil Aldehyd, ein Teil festes Natriumhydroxyd in zwei Teilen Wasser bei gewöhnlicher Temperatur sich selbst überlassen wurde. Die Ausbeute an nicht gelöstem o-Nitrobenzylalkohol betrug 60 % der Theorie. Zur Reduktion in den Aminoalkohol wurde eine katalytische Methode angewendet, die eine prozentuale Ausbeute von 55 % ergab.

3,4, Dihydrochinazolin-3-p-benzoesäureäthylester.

Es wurde ein Gemenge von 1 Mol o-Aminobenzylalkohol und 2 Mol Formylamin-p-benzoesäureäthylester im Oelbad 4 Stunden auf 120° bis 125° erhitzt. Das erkaltete Reaktionsprodukt war eine dunkle, harzartige Masse, die sich in Alkohol, Benzol, Toluol, Aether, Chloroform leicht löste, jedoch nicht über das Chlorhydrat gereinigt und kristallisiert werden konnte. Um der durch die wahrscheinlich zu hoch gewählte Temperatur zu weit vorgeschrittenen Verharzung vorzubeugen, wurde der Versuch in Alkohol als Lösungsmittel wiederholt. Nach 14stündigem, rückfließendem Kochen wurde das hellrote Reaktionsgemisch mit Tierkohle entfärbt und heiß filtriert. Beim Erkalten fiel ein weißer, kristallinischer Niederschlag aus, der nach mehrmaligem Umkri-

stallisieren aus absolutem Alkohol einen Schmelzpunkt von 147° bis 148° behielt. Das sauer reagierende Endprodukt löste sich leicht in Wasser, Alkohol, Methylalkohol, schwer in Benzol, Aceton und Aether. Trotz Aufbewahrens im Vacuumexsikkator färbte sich das weiße Salz nach kurzer Zeit rötlich und zeigte dann stärkeren Säurecharakter. Beim Umkristallisieren aus Wasser wurde der Schmelzpunkt auf 142° bis 143° herabgedrückt. Die Kristallform, aus Alkohol Blättchen, war jetzt schuppenartig. Es wurde versucht, den nicht in Reaktion getretenen Formylamin-p-benzoesäureäthylester durch Waschen mit kochendem Aether zu entfernen. Dabei schlug die Farbe der Lösung in rot um; aus dem Aetherrückstand konnte die freie Dihydrobase isoliert und identifiziert werden. Beim Neutralisieren einer alkoholischen Lösung mit Natriumbicarbonatlösung konnte die Base mit Aether ausgeschüttelt und danach als solche bestimmt werden. Nach zweistündigem Einleiten von trockenem Salzsäuregas unter Kühlung in eine stark konzentrierte, alkoholische Lösung der Verbindung, erstarrte der Kolbeninhalt zu einer weißen Kristallmasse, aus welcher das Chlorhydrat der Dihydrobase isoliert wurde. Es wurden verschiedene Verbrennungen des sauer reagierenden Reaktionsproduktes vorgenommen, die, trotz peinlichster Sorgfalt — entsprechend dem veränderten Schmelzpunkt — keine übereinstimmenden Resultate zeitigten. Die Stickstoffwerte schwankten zwischen 7,575 % und 7,67 %, der Kohlenstoffgehalt zwischen 61,23 % und 62,8 % und der Gehalt an Wasserstoff zwischen 5,7 % und 6,3 %. Auf Grund dieser Versuche darf die Annahme bestätigt werden, daß die Verbindung ein leicht dissoziierbares, ameisensaures Salz der gesuchten Base ist. Die Verbrennungsresultate deuten darauf hin, daß es sich um ein zweibasisches Salz handelt. Es gelang nicht, ein reines einbasisches Salz herzustellen. Die Aufarbeitung geschah durch Ueberführen des ameisensauren Salzes in das salzsaure, wie oben beschrieben. Um vom Chlorhydrat zur freien Base zu gelangen, wurde der dort beschriebene Weg eingeschlagen.

Chlorhydrat der Dihydrobase.

Die Darstellung des Chlorhydrates geschah, wie schon oft erwähnt, durch Aufnehmen der freien Base in alkoholischer Salzsäure und Ausfällen mit Aether. Das aus absolutem Alkohol umkristallisierte Salz hatte einen Zersetzungspunkt von 240° und

löste sich leicht in Alkohol und Wasser. Es dissoziierte quantitativ beim längeren Stehen an feuchter Luft oder in Wasser unter teilweiser Zurückbildung von p-Aminobenzoesäureäthylester, während Alkohol und Aether die Dissoziation verzögern. Die Beständigkeit hängt ab von der Aufbewahrung und dem Feuchtigkeitsgehalt der Luft.

0,1832s gab 0,4316 CO_2 und 0,0888 H_2O
0,2033s gab 15,8 ccm N_2 bei 24° b — 750,0 bei 22°.

	errechnet	gefunden
C % —	64,431	64,27
H % —	5,4135	5,42
N % —	8,84875	8,82
O % —	10,105	
Cl % —	11,20	

Pikrat der Dihydrobase.

Beim Versetzen einer gekühlten, konzentrierten, alkoholischen Lösung der Basen mit konzentrierter, alkoholischer Pikrinsäurelösung fiel beim starken Abkühlen oder auf Zusatz der dreifachen Menge Aether ein hellgelber, voluminöser Niederschlag aus, der sich leicht in Alkohol und Eisessig, sehr schwer in Wasser und Aether löste. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Eisessig behielt das Pikrat einen Schmelzpunkt von 193° bis 194°.

0,1968s gab 0,3918 CO_2 und 0,0662 H_2O
0,1118s gab 13,1 ccm N_2 bei 18° b — 762,5 bei 15°.

	errechnet	gefunden
C % —	54,204	54,312
H % —	3,7609	3,7642
N % —	13,755	13,745
O % —	28,28	

Oxalat der Dihydrobase.

Aequivalente Mengen Oxalsäure und Dyhodrobase wurden in wenig Methylalkohol heiß gelöst und stark gekühlt. Nach längerem Reiben mit dem Glasstabe oder Ueberschichten mit trockenem Aether fiel das weiße Oxalat aus und wurde aus 40 %igem Alkohol umkristallisiert. Es zersetzte sich bei 179°, sinterte jedoch schon ungefähr 20° tiefer.

0,1826s gab 0,4123 CO_2 und 0,0799 H_2O
0,1470s gab 9,6 ccm N_2 bei 24,5° b — 762,3 bei 20,3°.

	errechnet	gefunden
C % —	61,594	61,6
H % —	4,9006	4,8966
N % —	7,687	7,515
O % —	25,935	

Tannat der Dihydrobase.

Alkoholische Gerbsäurelösung fällte die Base aus alkoholischer Lösung in Form eines festen, amorphen, gelblichen Niederschlages, der sich leicht in verdünnten Säuren löste und aus Alkohol umkristallisiert wurde.

Pikrolonat der Dihydrobase.

Beim Versetzen einer alkoholischen Lösung der Base mit alkoholischer Pikrolonsäurelösung fiel in der Kälte ein hellgelbes Salz aus, welches sich in allen organischen Lösungsmitteln löste. Da eine Reinigung durch Umkristallisation nicht erzielt werden konnte, wurde von einer weiteren Untersuchung des Salzes Abstand genommen.

3,4, Dihydrochinazolin-4-keto-3-p-benzoesäureäthylester.

Zur Darstellung der Ketobase wurden 6 g Dihydrobase in einer nicht siedenden Lösung von 6 g Kaliumhydroxyd in einem Liter Wasser suspendiert und in kleinen Anteilen eine heiße Lösung von 12 g Kaliumpermanganat in 500 g Wasser unter Umrühren eingetragen. Das Erhitzen bei 70° bis 80° wurde solange fortgesetzt, bis die über dem Braunsteinniederschlag stehende Lösung farblos geworden war. Nach wiederholtem Ausziehen des Manganatschlammes mit absolutem Alkohol wurden die vereinten, rötlich gefärbten Filtrate eingedampft, wobei ein dunkles Oel restierte. Das Reaktionsprodukt löste sich in allen organischen Lösungsmitteln und in Säuren. Beim Aufnehmen in 25%iger Salzsäure und Neutralisieren der entfärbten Lösung fiel ein volu-minöser, weißer Niederschlag aus, der aus 50%igem Methylalkohol solange umkristallisiert wurde, bis die Diazofarbreaktion ausblieb. Das reine Salz hatte einen Schmelzpunkt von 117° — 118°.

0,1378s gab 0,3521 CO_2 und 0,0597 H_2O
0,1028s gab 8,75 ccm N_2 bei 23° b — 759,6 bei 19°.

	errechnet	gefunden
C % —	69,357	69,205
H %	4,7972	4,813
N %	9,5252	9,7125
O % —	16,319	

Molekulargewicht errechnet 294,136. Gefunden nach Rast 308; 307; 327.

Zweite synthetische Methode.

o-Nitrobenzoyl-p-aminobenzoesäureäthylester.

Das leicht zersetzliche o-Nitrobenzoylchlorid wurde leicht hergestellt durch Mischen von äquivalenten Mengen an o-Nitrobenzoesäure und Phosphorpentachlorid. Die bald einsetzende Reaktion wurde durch vorsichtiges Erwärmen beschleunigt und das entstandene Phosphoroxychlorid durch Vacuumdestillation vollständig entfernt. Alsdann wurden 1 Mol o-Nitrobenzoylchlorid und 2 Mol p-Aminobenzoesäureäthylester in Alkohol als Lösungsmittel 6 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Das entfärbte Filtrat wurde zur Kristallisation eingeengt und die gesuchte Verbindung nach vollständiger Entfernung des nicht in Reaktion getretenen p-Aminobenzoesäureäthylesters durch Auswaschen mit Salzsäure aus Alkohol umkristallisiert. Die weiße Verbindung löste sich in organischen Lösungsmitteln und hatte einen Schmelzpunkt von 174°.

0,2004s gab 0,4482 CO_2 und 0,0818 H_2O

0,1737s gab 13,5 ccm N_2 bei 19° b — 754,2 bei 16°.

	errechnet	gefunden
C % —	61,123	61,014
H % —	4,4919	4,5674
N % —	8,9188	8,99
O % —	25,467	

o-Nitrobenzoylformyl-p-aminobenzoesäureäthylester.

8 g o-Nitrobenzoyl-p-aminobenzoesäureäthylester wurden in 30 g 95%iger Ameisensäure gelöst und 4 Stunden im Oelbad rückfließend gekocht. Beim Erkalten kristallisierte die gesuchte Verbindung nach möglichst vollständigem Entfernen der überschüssigen Ameisensäure aus. Sie wurde mit Wasser gewaschen und aus 50%igem Methylalkohol umkristallisiert. Schmelzpunkt 179°.

0,1662s gab 0,3627 CO_2 und 0,0639 H_2O
0,1360s gab

	errechnet	gefunden
C % —	59,63	59,536
H % —	4,1243	4,3024
N % —	8,189	8,2404

Dihydrochinazolin-4-keto - 3 - p - benzoesäureäthylester.

Die Reduktion der vorher beschriebenen Verbindung zur Ketobase geschah durch Aluminiumamalgam, wie vorher berichtet wurde. Beim Erkalten der vereinten, farblosen, alkoholischen Auszüge des Aluminiumhydroxydschlammes kristallisierte die Ketobase in kleinen Mengen aus. Nach Entfernung des zurück gebildeten p-Aminobenzoesäureäthylesters wurde die gesuchte Base aus 30%igem Alkohol umkristallisiert und durch ihren Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als solche identifiziert.

Dritte synthetische Methode.

Eine Lösung von 2 Mol o-Aminobenzoesäure und 4 Mol Formylamin-p-benzoesäureäthylester in Alkohol wurde 10 Stunden am Rückflußkühler gekocht und das entfärbte Filtrat zu einem öligen Rückstande eingedampft. Nach der Reinigung wurde die gesuchte Base als solche identifiziert.

Chlorhydrat der Ketobase.

Beim Aufnehmen der Ketobase in absolut alkoholischer Salzsäure und Versetzen mit Aether fiel ein weißer, voluminöser Niederschlag aus, der aus absolutem Alkohol umkristallisiert wurde oder aus alkoholischer Salzsäure. Das Salz zeigte große Neigung zur Dissoziation unter Rotfärbung. Beim langsamen Erhitzen auf ungefähr 210° zersetzte sich das salzsaure Salz unter Abspaltung von Salzsäure.

0,1422s gab 5,1 ccm N_2 bei 17° b — 762,1 bei 14°
0,1983s gab 0,4498 CO_2 und 0,0816 H_2O
0,2044s gab 0,0834 AgCl

	errechnet	gefunden
C % —	61,707	61,881
H % —	4,5736	4,6048
N % —	8,4746	8,4972
O % —	14,519	
Cl % —	10,726	12,117

o-Nitrobenzyl-p-aminobenzoesäurepropylester.

Zur Darstellung dieser Verbindung wurden 1,7 g o-Nitrobenzylchlorid und 3,6 g p-Aminobenzoesäurepropylester in 15 ccm Alkohol gelöst und 5 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Das hellrote Reaktionsgemisch wurde mit Tierkohle entfärbt und das Filtrat zu einem dunklen Oele eingedampft, welches in Kältemischung zu gelben Kristallen erstarrte. Die Verbindung löste sich leicht in Alkohol, Aether, Chloroform, Eisessig, Benzol, schwer in Wasser. Bei den Versuchen, den Nitrokörper durch Kristallisation zu reinigen, traten große Schwierigkeiten ein, da er aus seinen Lösungsmitteln nicht ausfiel. Nur unter sehr großen Verlusten gelang eine Reinigung, indem ein Teil der Verbindung in 7 Teilen Methylalkohol gelöst wurde und unter starker Kühlung allmählich mit 3 Teilen Wasser unter Turbinieren versetzt wurde. Die mehrmals umkristallisierte Verbindung war von gelblicher Farbe und zeigte einen Schmelzpunkt von 96°.

0,1224s gab 0,2910 CO_2 und 0,0361 H_2O

0,1418s gab 11,2 ccm N_2 bei 21° b — 753,2 bei 19°.

	errechnet	gefunden
C % —	64,935	64,8599
H % —	5,7741	5,7689
N % —	8,9178	9,062
O % —	20,372	

o-Nitrobenzylformyl-p-aminobenzoesäurepropylester.

Die vorher beschriebene Verbindung wurde in der vierfachen Menge 100%iger Ameisensäure gelöst und 8 Stunden im Oelbad gekocht. Um den Ueberschuß an Ameisensäure zu entfernen, wurde zuerst Luft eingeblasen, später evakuiert. Der bräunliche Rückstand wurde in Alkohol gelöst und nach längerem Kochen mit Kohle heiß filtriert. Beim Verdampfen des tief dunklen Filtrates hinterblieb ein schwärzlicher, öliger Rückstand, der erst durch wiederholtes Kochen mit Tierkohle vollständig entfärbt wurde. Auf Zusatz von viel Wasser zu dem Filtrat fiel ein hellgelbes Oel aus, das nach mehreren Wochen zu einer festen Masse erstarrte. Das Umkristallisieren gelang mit 20%igem Alkohol bei Kühlung mit Kohlensäureschnee unter dauerndem Umrühren. Das gereinigte reine Salz löste sich in allen organischen Lösungsmitteln, sehr wenig in Wasser und behielt einen Schmelzpunkt von 106° — 107°. Ausbeute 60 %.

0,1732s — gab 0,3998 CO_2 und 0,0819 H_2O
0,1134s gab 8,2 ccm N_2 bei 21^0 b — 752,5 bei 20^0.

	errechnet	gefunden
C % —	63,129	62,973
H % —	5,3017	5,2914
N % —	8,188	8,2852
O % —	23,382	

3,4, Dihydrochinazolin-3-p-benzoesäurepropylester.

Zur Reduktion des formylierten Nitrokörpers in die analoge Aminoverbindung, aus welcher sich unter Wasseraustritt die gesuchte Dihydrobase bildet, wurde Aluminiumalmagam gewählt, wobei unter den gleichen Versuchsbedingungen gearbeitet wurde, die zur Gewinnung von Dihydrochinazolin-3-p-benzoesäureäthylester führten. Da beim Einengen der vereinten alkoholischen Auszüge keine Kristalle ausfielen, wurde das entfärbte Filtrat zu einem öligen Rückstand eingedampft, der nach einigen Tagen zu einer halbfesten, gelblichen Masse erstarrte. Die Verbindung löste sich in allen organischen Lösungsmitteln, vielen Säuren und war unlöslich in Wasser und Alkalien. Nach Aufnehmen des Reaktionsproduktes in alkoholischer Salzsäure zum Zwecke der Reinigung konnte die rote Lösung durch Schütteln mit Tierkohle in der Kälte nahezu vollständig entfärbt werden. Auf Zusatz der vierfachen Menge Aether entstand ein voluminöser, weißer Niederschlag von leicht zersetzlichen Kristallen, die die Beilsteinprobe auf Chlor hielten; das Salz löste sich leicht in Wasser, wobei es nach kurzer Zeit sauer reagierte und sich unter Flockenabsonderung zersetzte. Beim längeren Kochen in Alkohol oder mit Aether trat Rotfärbung ein. Das Endprodukt wurde als ein Gemisch der Chlorhydrate des Dihydrochinazolin-3-p-benzoesäurepropylesters und des p-Aminobenzoesäurepropylesters erkannt. Die Aufarbeitung dieses Salzgemisches zur freien Base geschah durch Neutralisation einer alkoholischen Lösung der Chlorhydrate, Aufnehmen des Basengemisches in Aether und Ausfällen der Dihydrobase als Oxalat. Das oxalsaure Salz wurde leicht in das reine Chlorhydrat der gesuchten Verbindung übergeführt, bei dessen Neutralisation in stark gekühlter, gesättigter Kochsalzlösung die freie Base in weißen Flocken ausfiel, die getrocknet, öligen Charakter annahmen. Da eine vollständige Reinigung durch Kristallisation nicht erzielt werden konnte und die Resultate der Elemen-

taranalyse keine vollständige Uebereinstimmung mit den errechneten zeigten, wurde die Molekulargewichtsbestimmung als Identifizierungsmethode angewandt neben der genauen Analyse der reinen Salze.

0,1419s gab 0,3799 CO_2 und 0,0811 H_2O
0,0715s gab 5,85 ccm N_2 bei 25° b — 755,2 bei 22°

	errechnet	gefunden
C % —	73,43	73,005
H % —	6,1669	6,3956
N % —	9,5243	9,3166
O % —	10,876	

Molekulargewicht errechnet 294,156, gefunden nach der kryoskopischen Methode in Benzol 310; 315; 312.

Da eine Reduktion des o-Nitrobenzyl-p-aminobenzoesäureäthylesters in die Aminoverbindung und die Formylierung zur Dihydrobase keine besseren prozentualen Ausbeuten ergab, wurde bei der Gewinnung dieser Base und der folgenden auf diese Synthese verzichtet.

Formylamin-p-benzoesäurepropylester.

10 g p-Aminobenzoesäurepropylester wurden in 40 g 95%iger Ameisensäure 6 Stunden im Oelbad bei einer Höchsttemperatur von 120° gerade im Sieden gehalten. Schon beim Erhitzen auf 130° — 135° tritt sehr leicht eine Zersetzung unter Schwärzung und Verharzung ein. Nachdem die stechend riechende, rötliche Lösung durch Einblasen von Luft und Evakuieren von der nicht in Reaktion getretenen Ameisensäure befreit worden war, kristallisierte die formylierte Base weiß aus. Die Verbindung löste sich in organischen Lösungsmitteln und wurde mehrmals aus Alkohol umkristallisiert, wobei sie einen konstanten Schmelzpunkt von 147,5° behielt.

0,1538s gab 0,3597 CO_2 und 0,0879 H_2O
0,1158s gab 7,0 ccm N_2 bei 23° b — 755,9 bei 21,7°.

	errechnet	gefunden
C % —	63,733	63,803
H % —	6,3251	6,3954
N % —	6,7638	6,9067
O % —	23,176	

3,4, Dihydrochinazolin-3-p-benzoesäurepropylester.

2 Mol Formylamin-p-benzoesäurepropylester und 1 Mol o-Aminobenzylalkohol wurden in Alkohol als Lösungsmittel 12 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Das rötlich braune Reaktionsgemisch wurde durch längeres Kochen mit Tierkohle entfärbt. Beim Erkalten des Filtrats kristallisierte eine Verbindung aus, die, wie im analogen Fall des vorher berichteten Versuchsteils als ein leicht dissoziierbares, ameisensaures Salz erkannt wurde. Die daraus isolierte freie Dihydrobase konnte durch die Schmelz- und Mischschmelzpunkte ihrer Salze als solches identifiziert werden.

Chlorhydrat der Dihydrobase.

Beim Einleiten von getrocknetem Salzsäuregas in eine stark gekühlte alkoholische Lösung der Base und Ueberschichten mit Aether fielen weiße Kristalle aus, deren physikalische Eigenschaften zuvor beschrieben wurden. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol wurde das gereinigte Salz als Chlorhydrat des Chinazolin-3-p-benzoesäurepropylesters erkannt. Der Zersetzungspunkt dieser Verbindung liegt über 250° und ändert sich je nach der Schnelligkeit des Erhitzens.

0,1438s gab 0,3452 CO_2 und 0,0749 H_2O
0,1501s gab 10,95 ccm N_2 bei 19° b — 763,5 bei 18°.

	errechnet	gefunden
C % —	65,331	65,49
H % —	5,7921	5,8286
N % —	8,4738	8,5392
O % —	9,6788	
Cl % —	10,725	

Pikrat der Dihydrobase.

Die Bildung des Pikrats erfolgte durch Kochen der Dihydrobase und Pikrinsäure in alkoholischer Lösung. Auf Zusatz von Aether fiel das gesuchte Salz in hellgelben Kristallen aus und wurde aus Eisessig mehrmals umkristallisiert. Es löste sich leicht in Alkoholen, Eisessig, sehr schwer in Wasser und Aether. Beim langsamen Erhitzen sinterte es bei 176° und schmolz vollständig zwischen 187° — 188°.

	errechnet	gefunden
C % —	55,044	54,928
H % %	4,0461	4,1392
N % —	13,386	13,462
O % —	27,522	

Oxalat der Dihydrobase.

Beim Erwärmen äquivalenter Mengen von Base und Oxalsäure in Alkohol fiel auf Zusatz von Aether das gesuchte Salz in weißen Flocken aus. Es wurde unter sehr großen Verlusten aus verdünntem Alkohol umkristallisiert und zersetzte sich beim Erhitzen von 135° an.

0,1427s gab 0,3258 CO_2 und 0,0671 H_2O

0,1386s gab 8,7 ccm N_2 bei 19° b — 762,3 bei 17°.

	errechnet	gefunden
C % —	62,471	62,286
H % —	5,2476	5,2618
N % —	7,2925	7,338
O % —	24,988	

Tannat der Dihydrobase.

Beim Versetzen einer konzentrierten Lösung der Base mit gesättigter, alkoholischer Gerbsäurelösung fiel das Tannat in schmutzig gelben Flocken aus. Es löste sich leicht in verdünnten Säuren und konnte aus Alkohol umkristallisiert werden, wobei es seine ursprüngliche Farbe behielt.

3,4, Dihydrochinazolin-4-keto-3-p-benzoesäurepropylester.

Als Ausgangsmaterial für die Gewinnung der Ketobase dienten 6,5 g der freien Dihydrobase, die in einer angewärmten Lösung von 6 g Kaliumhydroxyd in einem 1 Wasser suspendiert wurden. Alsdann wurde unter häufigem Umschütteln eine wässerige Lösung von 10 g Kaliumpermanganat in 500 g Wasser in kleinen Anteilen eingetragen und das Reaktionsgemisch bis zur völligen Entfärbung sich selbst überlassen. Der Braunsteinniederschlag wurde mit heißem Alkohol erschöpft und die vereinten, entfärbten Filtrate eingedampft. Als Rückstand restierte ein in allen organischen Lösungsmitteln leicht lösliches Oel, das durch fraktionierte Kristallisation des Chlorhydrates gereinigt wurde. Zur Gewinnung der freien Ketobase wurde das reine Chlorhydrat in gesättigter Kochsalzlösung aufgenommen und die gesuchte Verbindung durch Neutralisation als voluminöser, weißer Nieder-

schlag gefällt. Die Reinigung geschah durch Umkristallisieren aus 20%igem Methylalkohol bei Kühlung mit Kohlensäureschnee. Der reine Dihydrochinazolin-4-keto-3-p-benzoepropylester hatte einen Schmelzpunkt von 112° und ergab folgende Verbrennungsresultate.

0,1384s gab 0,3552 CO_2 und 0,0648 H_2O
0,2321s gab 19,6 ccm N_2 bei 24° b — 763,1 bei 22°.

	errechnet	gefunden
C % —	70,095	70,015
H % —	5,2344	5,2391
N % —	9,0918	9,78
O % —	15,576	

Molekulargewicht errechnet 308,146. Gefunden nach Rast 320; 321; 328.

o-Nitrobenzoyl-p-aminobenzoesäurepropylester.

Eine alkoholische Lösung von 1 Mol frisch hergestelltem o-Nitrobenzoylchlorid und 2 Mol p-Aminobenzoesäurepropylester wurden 4 Stunden rückfließend gekocht und darauf mit Kohle entfärbt. Beim Einengen des Filtrats kristallisierte die gesuchte Verbindung bei Kühlung mit Kohlensäureschnee aus und behielt nach mehrfacher Reinigung durch Waschen mit verdünnter Salzsäure und Umkristallisieren einen Schmelzpunkt von 105°. Sie war unlöslich in Wasser, schwer löslich in Aether und Ligroin, dagegen leicht in Alkohol, Methylalkohol, Aceton und Chloroform.

0,1492s gab 0,3392 CO_2 und 0,0666 H_2O
0,1880s gab 15,2 ccm N_2 bei 20° b — 744,3 bei 18°.

	errechnet	gefunden
C % —	62,169	62,023
H % —	4,9154	4,995
N % —	8,5376	8,6358
O % —	24,378	

o-Nitrobenzoylformyl-p-aminobenzoesäurepropylester.

Beim Kochen von o-Nitrobenzoyl-p-aminobenzoesäurepropylester mit der vierfachen Menge 95%iger Ameisensäure restierte ein stark saures Reaktionsgemisch, aus welchem nach fast vollständigem Verjagen der überschüssigen Ameisensäure die gesuchte Verbindung auf vorsichtigen Zusatz von 20%igen Alkohol aus-

kristallisierte. Sie wurde aus 40%igem Alkohol umkristallisiert bis zum Konstantbleiben des Schmelzpunktes von 108°.

0,1032 gab 0,2289 CO_2 und 0,0426 H_2O
0,0902s gab 6,3 ccm N_2 bei 21° bei 21° b — 749,5 bei 18°

	errechnet	gefunden
C % —	60,649	60,51
H % —	4,529	4,6192
N % —	7,8665	7,9706
O % —	26,955	

3,4, Dihydrochinazolin-4-keto-3-benzoesäurepropylester.

Durch Reduktion des formylierten Nitroderivates mit Aluminiumamalgam wurde als Endprodukt nach dem Eindampfen der vereinten alkoholischen Auszüge des entstandenen Aluminiumhydroxydschlammes ein braunes Oel erhalten, das in analoger Weise zur freien Ketobase aufgearbeitet und als solche charakterisiert wurde.

3,4, Dihydrochinazolin-4-keto-3-p-benzoesäurepropylester.

Eine Lösung von 2 Mol Formylamin-p-benzoesäurepropylester und 1 Mol o-Aminobenzoesäure wurde in Alkohol 14 Stunden gekocht. Nach dem Entfärben des dunklen Reaktionsgemisches hinterblieb ein sauer reagierendes Oel, dessen vollständige Reinigung nicht gelang. Es wurde in 25%iger Salzsäure aufgenommen und durch fraktionierte Kristallisation von dem Chlorhydrat des p-Aminobenzoesäurepropylesters getrennt. Beim Neutralisieren einer wässerigen Lösung wurde die freie Ketobase ausgefällt und nach ihrer Reinigung durch den Schmelz- und Mischschmelzpunkt als solche erkannt.

Chlorhydrat der Ketobase.

Ueber die Gewinnung des salzsauren Salzes des Dihydrochinazolin-4-keto-3-p-benzoesäurepropylesters wurde bei der Darstellung der freien Base des öfteren berichtet. Das Chlorhydrat löste sich leicht in Wasser, Alkohol, Methylalkohol, schwerer in Aether, Benzol und Ligroin. Es zersetzte sich beim Erhitzen auf 200°; jedoch hängt der Zersetzungspunkt vom schnelleren oder langsameren Erhitzen ab.

0,1802s gab 0,4150 CO_2 und 0,0803 H_2O
0,1266s gab 8,8 ccm N_2 bei 18° b — 761,9 bei 16°.

	errechnet	gefunden
C % —	62,677	62,829
H % —	4,9735	4,9867
N % —	8,1296	8,1538
O % —	13,928	
Cl % —	10,289	

o-Nitrobenzyl-p-aminobenzoesäureisobutylester.

Die Darstellung dieser Verbindung geschah durch Kondensierung von 1 Mol o-Nitrobenzylchlorid und 2 Mol p-Aminobenzoesäureisobutylester. Nach 6 stündigem Kochen der Komponenten in alkoholischer Lösung restierte ein rötliches Reaktionsgemisch, welches durch Kochen mit Kohle entfärbt und heiß filtriert wurde. Nach Verdampfen des Lösungsmittels restierte ein Oel, das zu einer festen Masse nach längerer Zeit erstarrte. Das Umkristallisieren gelang aus 90 %igem Methylalkohol bei Kühlung mit Kohlensäureschnee unter Turbinieren. Die gereinigte Verbindung löste sich in Alkohol, schwerer in Benzol, Chloroform, Aether, nicht in Wasser. Schmelzpunkt 103°.

0,1638s gab 0,3958 CO_2 und 0,0905 H_2O
0,1333s gab 9,95 ccm N_2 bei 22° b — 752,7 bei 18°.

	errechnet	gefunden
C % —	65,817	65,922
H % —	6,143	6,1827
N % —	8,5369	8,566
O % —	19,502	

o-Nitrobenzylformyl-p-aminobenzoesäureisobutylester.

3 g der vorher gewonnenen Verbindung wurden in 15 g 100%iger Ameisensäure gelöst und 6 Stunden im Oelbad bei einer Höchsttemperatur von 125° erhitzt. Das gereinigte Reaktionsprodukt war ein grünliches Oel, das nicht erstarrte. Dagegen gelang die vollständige Reinigung durch Kristallisation aus 75%igem Methylalkohol unter sehr großen Verlusten. Die gereinigte Verbindung hatte einen Schmelzpunkt von 108° und bestand aus hellgrünen Kristallblättchen.

0,1078s gab 0,2523 CO_2 und 0,0545 H_2O
0,1230s gab 8,4 ccm N_2 bei 21° b — 761,3 bei 19°.

	errechnet	gefunden
C % —	64,013	63,85
H % —	5,6601	5,6574
N % —	7,866	7,9186
O % —	22,461	

3,4, Dihydrochinazolin-3-p-benzoesäureisobutylester.

Die Reduktion des formylierten o-Nitrobenzyl-p-aminobenzoesäureisobutylesters wurde durch Aluminiumamalgam in neutraler, alkoholischer Lösung erzielt. Aus den vereinten Auszügen konnte das oxalsaure Salz gefällt und, wie in analogen Fällen berichtet, zur freien Dihydrobase aufgearbeitet werden. Als Endprodukt restierte ein helles Oel, das bisher noch nicht erstarrt ist. Es löste sich kalt in Alkohol, Methylalkohol, Aether, Aceton, Chloroform, Eisessig, Benzol, Nitrobenzol, heiß in Toluol, Ligroin und sehr wenig in Wasser. Infolge der noch nicht gelungenen vollständigen Reinigung neben der sehr erschwerten Verbrennbarkeit ergab die Elementaranalyse keine eindeutigen Werte. Infolgedessen wurde die Dihydrobase durch Molekulargewichtsbestimmung und in Form ihres Oxalats identifiziert.

Molekulargewichtsbestimmung errechnet 308,176; gefunden nach der kryoskopischen Methode in Benzol 319, 326, 327.

0,2136s gab 0,5757 CO_2 und 0,1336 H_2O

0,1184s gab 10,6 ccm N_2 bei 22^0 b — 756,4 bei $21,5^0$.

	errechnet	gefunden
C % —	73,985	73,698
H % —	6,5419	6,9992
N % —	10,384	
O % —	9,0912	10,299

Formylamin-p-benzoesäureisobutylester.

10 g p-Aminobenzoesäureisobutylester wurden in 60 g 100-%iger Ameisensäure gelöst und bei 115^0 — 120^0 3 Stunden im Oelbad erhitzt. Das Einhalten dieser Temperaturgrenze war notwendig, da schon eine Steigerung um 10^0 die Ester zerstörte und Verharzungen eintreten ließ. Aus dem mit Alkali abgestumpften, hellroten Filtrat fielen auf Zusatz von viel Wasser helle Oeltropfen aus, die durch längeres Reiben mit dem Glasstabe zum Erstarren gebracht werden konnten. Die vollständige Reinigung dieser Verbindung war sehr erschwert, da eine Kristallisation nicht erzielt werden konnte. Die Verbindung wurde aus einer konzen-

trierten, alkoholischen Lösung unter Kühlung mit Kohlensäureschnee durch tropfenweisen Wasserzusatz unter Turbinieren als amorphe, weiße Flocken gefällt. Nach mehrmaliger Reinigung lag der Schmelzpunkt bei 78°.

0,1827s gab 0,4356 CO_2 und 0,0113 H_2O

0,1094s gab 6,2 ccm N_2 bei 26° b — 749,4 bei 22°.

	errechnet	gefunden
C % —	65,12	65,044
H % —	6,8375	6,9212
H % —	6,3347	6,359
O % —	21,707	

3,4, Dihydrochinazolin-3-p-benzoesäureisobutylester.

1 Mol o-Aminobenzylalkohol und 2 Mol Formylamin-p-benzoesäureisobutylester wurden in 10 g absolutem Alkohol gelöst und 14 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Beim Eindampfen des entfärbten Filtrats hinterblieb ein sauer reagierendes Oel, das sich in Wasser und Alkohol löste. Das Salz wurde in kalter Salzsäure aufgenommen, durch Schütteln mit Kohle entfärbt, und neutralisiert. Aus den ätherischen Auszügen konnte das oxalsaure Salz der gesuchten Dihydrobase gefällt und leicht in die freie Base übergeführt werden. Base und Oxalat erwiesen sich als identisch mit den auf anderem Wege hergestellten Verbindungen.

Chlorhydrat der Dihydrobase.

Zur Gewinnung des salzsauren Salzes der Dihydrobase wurde Dihydrochinazolin-3-p-benzoesäureisobutylester in wenig Aether gelöst. Beim Einleiten von trockenem Salzsäuregas unter Eiskühlung fiel das Chlorhydrat als voluminöser, weißer Niederschlag aus, der sich an der Luft leicht zersetzte.

Das Umkristallisieren erfolgte aus absolutem Alkohol. Beim Erhitzen über 215° zersetzte sich das frisch gereinigte, weiße Salz unter Schwarzfärbung und Abspaltung von Salzsäure.

0,1940s gab 0,4711 CO_2 und 0,1078 H_2O

0,1782s gab 12,7 ccm N_2 bei 21° b — 758,4 bei 18°.

	errechnet	gefunden
C % —	66,153	66,247
H % —	6,1424	6,2181
N % —	8,129	8,231
Cl % —	10,289	

Oxalat der Dihydrobase.

Beim Versetzen einer ätherischen Lösung der freien Dihydrobase mit gesättigter alkoholischer Oxalsäurelösung fiel das oxalsaure Salz in weißen Kristallen aus und konnte unter großen Verlusten aus verdünntem Alkohol umkristallisiert werden. Es fängt sich bei 145° zu zersetzen an und schmilzt bei Erhöhung der Temperatur zu einem durchsichtigen Oele.

0,1419s gab 0,3289 CO_2 und 0,0698 H_2O
0,2082s gab 12,75 ccm N_2 bei 19° b — 753,4 bei 17°.

	errechnet	gefunden
C % —	63,286	63,233
H % —	5,57	5,5045
N % —	7,036	7,0742
O % —	24,109	

3,4, Dihydrochinazolin-4-keto-3-p-aminobenzoesäureisobutylester

Die Oxydation der Dihydrobase zur Ketobase geschah durch Kaliumpermanganat in verdünnter, alkalischer, wässeriger Emulsion, worüber bei der Herstellung der niederen Homologen berichtet wurde. Die Reinigung geschah über das Chlorhydrat, welches durch fraktionierte Kristallisation von den Anteilen an p-Aminobenzoesäureisobutylester befreit wurde. Durch Neutralisation des Chlorhydrates in gesättigter, gekühlter Kochsalzlösung fiel die gesuchte Base in hellgelben Oeltropfen aus, deren Kristallisation noch aussteht.

0,1114s gab 0,2883 CO_2 und 0,0562 H_2O
0,1695s gab 12,3 ccm N_2 bei 16° b — 768,8 bei 13°.

	errechnet	gefunden
C % —	70,772	70,601
H % —	5,6303	5,6454
N % —	8,6964	8,6504
O % —	14,899	

Molekulargewicht errechnet 322,156; gefunden nach Rast 303; 301; 301.

o-Nitrobenzoyl-p-aminobenzoesäureisobutylester

Zur Herstellung wurden 1 Mol frisch bereitetes o-Nitrobenzoylchlorid und 2 Mol p-Aminobenzoesäureisobutylester durch Kochen in alkoholischer Lösung kondensiert. Aus dem entfärbten

Filtrat hinterblieb nach vorsichtigem Verdampfen des Alkohols ein helles Oel, dessen Kristallisation noch aussteht. Daher wurde von einer genaueren Untersuchung dieser neuen Verbindung Abstand genommen, da sie durch 6stündiges Kochen mit 95%iger Ameisensäure im Oelbad in eine wohl kristallisierte Verbindung, nämlich o-Nitrobenzoylformyl-p-aminobenzoesäureisobutylester übergeführt wurde. Letztere wurde durch mehrmaliges Ausfällen einer alkoholischen Lösung durch Zusatz von Wasser gereinigt und unter großen Verlusten aus verdünntem Methylalkohol umkristallisiert. Das reine, weiße Salz löste sich in vielen organischen Lösungsmitteln, sehr wenig in Wasser und Alkalien und schmolz zwischen 160^0 — 161^0.

0,1198s gab 0,2697 CO_2 und 0,0539 H_2O
0,1282s gab 8,35 ccm N_2 bei 18^0 b — 761,8 bei 15^0.

	errechnet	gefunden
C % —	61,596	61,416
H % —	4,9006	5,1518
N % —	7,5687	7,6403
O % —	25,935	

3,4, Dihydrochinazolin-4-keto-3-p-benzoesäureisobutylester

Durch Reduktion des o-Nitrobenzoylformyl-p-aminobenzoesäureisobutylesters mit Hilfe von Aluminiumamalgam in alkoholischer Lösung wurde nach Verdampfen der vereinten, entfärbten Auszüge ein öliger Rückstand erhalten, der, wie zuvor berichtet, zur freien Ketobase aufgearbeitet wurde und sich mit ihr als identisch erwies.

Als weitere Synthese wurde die Kuppelung von Formylamin-p-benzoesäureisobutylester mit o-Aminobenzoesäure herangezogen. Durch Kochen der Komponenten in Alkohol restierte als Endprodukt dieser Darstellungsweise ein Oel, das gereinigt dieselben physikalischen Konstanten wie die gesuchte Ketobase hatte.

Chlorhydrat der Ketobase.

An Salzen bildete die Ketobase nur das Chlorhydrat, das durch Aufnehmen der freien Base in alkoholischer Salzsäure und Einengen der Lösung zur Kristallisation gewonnen wurde. Das salzsaure Salz löste sich in Wasser und Alkohol, war unlöslich in Aether, und mehr luftbeständig als seine Homologen. Nach mehrmaliger Reinigung durch Umkristallisieren aus absolutem Alko-

hol zersetzte es sich bei 220° unter Abspaltung von Salzsäure und gab folgende Verbrennungsresultate.

0,1446s gab 0,3384 CO_2 und 0,0692 H_2O

O,1183s gab 7,9 ccm N_2 bei 17° b — 761,8 bei 15°

	errechnet	gefunden
C % —	63,579	63,844
H % —	5,3399	5,3353
N % —	7,8121	7,8607
O % —	13,383	
Cl % —	9,8872	

Im Gegensatz zu den Versuchen mit den neutralen Estern der p-Aminobenzoesäure, über deren Gewinnung in den vorhergehenden Versuchsteilen berichtet wurde, unternahm ich Kondensationsversuche mit einem Derivat von mehr positivem Charakter, nämlich dem p-Aminobenzoyldiäthylaminoäthanol, wobei ich eine Bestätigung für meine vorher aufgestellte Theorie fand. Es zeigte sich, daß die Kuppelung mit einem positiven Radikal leichter zustande kommt, entsprechend der berichteten Hypothese, daß ein stark mit negativen Resten belastetes Stickstoffatom einen Hinderungsgrund für das Eintreten eines Ringschlusses bildet. Jedoch waren die unter den folgenden Versuchsbedingungen hergestellten Präparate sehr schwer erstarrende Oele, deren vollständige Befreiung von den Ausgangsmaterialien durch fraktionierte Kristallisation nicht erreicht werden konnte. Dieses steht im Einklang mit den Wahrnehmungen, die ich oft bei der Trennung der Chlorhydrate der beschriebenen Basen gefunden hatte. Auch hierbei zeigte sich, daß geringe Verunreinigungen die Kristallisation des Ringkomplexes sehr erschweren, wenn nicht überhaupt unmöglich machen.

Formylamin-p-benzoyldiäthylaminoäthanol.

10 g p-Aminobenzoyldiäthylaminoäthanol wurden in 60 g 100%iger Ameisensäure gelöst und 8 Stunden im Oelbad bei einer Temperatur von 105° - 110° erhitzt. Das rötliche, stechend riechende Reaktionsgemisch wurde durch Einblasen von Luft von der nicht in Reaktion getretenen Ameisensäure befreit, dann wiederholt durch Aufnehmen in Methylalkohol und Kochen mit Tierkohle entfärbt und zu einem zähflüssigen, noch dunklem Oele eingedampft. Da bei einem Renigungsversuch durch Destillation im Hochvacuum Zersetzung unter völligem Verlust von

Stickstoff eintrat, wurde das Reaktionsgemisch durch Aufnehmen in absolutem Alkohol und Verdampfen des Lösungsmittels getrocknet. Nach wochenlangem Stehen erstarrte das Oel zu hellen Drusen, durch deren Umkristallisation eine völlige Reinigung leider nicht erzielt werden konnte. Die Verbrennungsresultate stimmten mit den errechneten nicht gut überein infolge der unvollständigen Reinigung; sie zeigten jedoch, daß die gesuchte Verbindung vorlag. Formylamin-p-benzoyldiäthylaminoäthanol ist unlöslich in Wasser und Aether, in anderen organischen Lösungsmitteln leicht löslich.

0,1099s gab 0,2545 CO_2 und 0,0796 H_2O
0,0992s gab 11,8 ccm N_2 bei 17° b — 758,7 bei 14°.

	errechnet	gefunden
C % —	63,593	63,176
H % —	7,6312	8,105
N % —	10,605	10,159
O % —	18,17	

3,4, Dihydrochinazolin-3-p-benzoyldiäthylaminoäthanol.

Zur Darstellung der entsprechenden Dihydrobase wurden 1 Mol o-Aminobenzylalkohol und 2 Mol Formylamin-p-benzoyldiäthylaminoäthanol in Alkohol gelöst und 6 Stunden rückfließend gekocht. Die rötliche, alkoholische Lösung reagierte sauer, weil das nicht in Reaktion getretene formylierte p-Aminobenzoyldiäthylaminoäthanol zum großen Teil in freie Base und Ameisensäure zurückgespalten war. Nach Verdampfen des Lösungsmittels hinterblieb ein sauer reagierendes Oel, das sich in Wasser und Alkohol löste, in Aether unlöslich war. Da eine Reinigung und Kristallisation bisher unmöglich war, wurde auf eine Identifizierung des Salzes verzichtet und aus Analogieschlüssen angenommen, daß das gesuchte ameisensaure Salz der Base vorlag. Beim Einleiten von trockenem Salzsäuregas in eine siedende, alkoholische Lösung des vorhergewonnenen Oeles bildeten sich weiße Nebel von Ammoniumchlorid, die eine Zersetzung anzeigten. Daher wurde das Reaktionsprodukt in kalter, alkoholischer Salzsäure aufgenommen und einen Tag unter Salzsäuregas aufbewahrt. Beim Ueberschichten der salzsauren Lösung mit der vierfachen Menge absoluten Aethers fiel ein hellgelber Niederschlag aus, der sich am Boden als helles Oel sammelte. Nach Zusatz von wenig Wasser zum Lösen des Oeles wurde das Flüssigkeitsgemisch im Scheide-

trichter getrennt. Die wässerige Lösung des Chlorhydrates entfärbte sich durch längeres Schütteln mit Tierkohle und hinterließ nach Verdampfen des Wassers im Vacuum ein helles Oel, das nach langem Stehen kristallinischen Charakter annahm. Die Verbrennungsresultate stimmten mit denen des Chlorhydrates der gesuchten Dihydrobase überein.

Chlorhydrat der Dihydrobase

0,1198s gab 0,2874 CO_2 und 0,0736 H_2O
0,1420s gab 13,9 ccm N_2 bei 10^0 b — 756,3 bei 16^0
0,1882s gab 0,0633 AgCl

	errechnet	gefunden
C % —	65,000	65,447
H % —	6,7605	6,8748
N % —	10,843	11,392
O % —	8,254	
Cl % —	9,1464	8,3338

Beim Kochen des Chlorhydrates in Alkohol oder mit Aether, sowie beim längeren Stehen einer wässerigen Lösung zersetzte sich das Salz in freie Base und Salzsäure.

Um die freie Dihydrobase zu gewinnen, wurde eine stark gekühlte, wässerige Lösung des salzsauren Salzes neutralisiert. Es fiel ein schmutzig weißer, öliger Niederschlag aus, der sich leicht in Aether löste und durch Ausschütteln vollkommen der wässerigen Emulsion entzogen wurde. Als Verdampfungsrückstand hinterblieb ein hellgelbes Oel, das durch wiederholtes Aufschwämmen mit $^1/_4$%iger Ameisensäure und Aufnehmen in Aether gereinigt und getrocknet wurde. Nach wochenlangem Stehen erstarrte das Reaktionsprodukt zu einer festen, hellgelben, amorphen Masse und wurde verbrannt.

0,1462s gab 0,3827 CO_2 und 0,0939 H_2O
0,1057s gab 10,3 ccm N_2 bei 16^0 b — 749,6 bei 14^0.

	errechnet	gefunden
C % —	71,75	71,412
H % —	7,175	7,182
N % —	11,964	11,329
O % —	9,111	

Molekulargewicht errechnet 351,224; gefunden nach der kryoskopischen Methode in Benzol 332; 332,5; 332.

o-Nitrobenzyl-p-aminobenzoyldiäthylaminoäthanol.

Es wurden 1 Mol o-Nitrobenzylchlorid und 2 Mol p-Aminobenzoyldiäthylaminoäthanol in Alkohol als Lösungsmittel 8 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Das entfärbte Filtrat hinterließ als Rückstand ein dunkles Oel, dessen Reinigung nur unvollkommen gelang. Die Reste an nicht in Reaktion getretenem p-Aminobenzoyldiäthylaminoäthanol wurden durch Waschen mit verdünnter Salzsäure entfernt und die Verbindung durch Aufnehmen in absolutem Alkohol getrocknet. Das so gereinigte Oel gab folgende Verbrennungsresultate:

0,1396s gab 0,3285 CO_2 und 0,0843 H_2O
0,1328s gab 12,55 ccm N_2 bei 20^0 b — 761,3 bei 17^0.

	errechnet	gefunden
C % —	64,65	64,196
H % —	6,7883	6,7571
N % —	11,32	10,995
O % —	17,24	

o-Nitrobenzylformyl-p-aminobenzoyldiäthylaminoäthanol.

5 g der vorher gewonnenen Verbindung wurden in 25 g 100-%iger Ameisensäure gelöst und 8 Stunden rückfließend bei 115^0 erhitzt. Die Reinigung des öligen Rückstandes vom entfärbten Filtrat war so schwierig, daß von einer Identifizierung dieses Zwischenproduktes Abstand genommen werden mußte und direkt zur Reduktion geschritten wurde.

3,4, Dihydrochinazolin-3-p-benzoyldiäthylaminoäthanol.

Das Oel wurde daher gleich nach der vielmals berichteten Reduktionsmethode mit Aluminiumamalgam zur entsprechenden Dihydrobase reduziert und als identisch mit der nach der anderen Synthese hergestellten Base gefunden.

Oxalat der Dihydrobase.

Das Oxalat der Base setzte sich beim Versetzen von stark konzentrierter, ätherischer Basenlösung mit gesättigter alkoholischer Oxalsäurelösung als kleinkristallinischer Niederschlag äußerst fest an den Gefäßwandungen an. Es begann sich bei 120^0 zu verfärben und zersetzte sich mit Erhöhung der Temperatur je nach der Schnelligkeit des Erhitzens.

Tannat der Dihydrobase.

Beim Zusammenbringen von stark gekühlten, methylalkoholischen Lösungen der Base und Tannins fiel ein voluminöser, weißlicher Niederschlag aus, der aus Alkohol umkristallisiert wurde. Nach einigen Stunden wurde das Tannat ölig, ohne nachher zu erstarren. Es war in Wasser schwer löslich, leicht in verdünnten Säuren und Alkohol.

3,4, Dihydrochinazolin-4-keto-3-p-benzoyldiäthylaminoäthanol.

Die Darstellung geschah durch Kondensation von o-Aminobenzoesäure mit Formylamin-p-benzoyldiäthylaminoäthanol. Die beiden Komponenten wurden im Molverhältnis 1:2 in alkoholischer Lösung 6 Stunden gekocht. Das mit Kohle entfärbte Filtrat wurde kalt mit Salzsäuregas gesättigt und einen Tag lang unter letzterem aufbewahrt. Auf Zusatz der vierfachen Menge getrockneten Aethers setzte sich ein dunkles Oel ab, das in Wasser aufgenommen wurde. Beim Neutralisieren der durch Schütteln mit Kohle entfärbten, wässerigen, salzsauren Lösung fiel ein hellgelber, amorpher Niederschlag aus, der abfiltriert werden konnte und schon nach einigen Minuten öligen Charakter annahm. Das sonst farblose Oel wurde durch Aufnehmen in absolutem Aether und Verdampfen des Lösungsmittels getrocknet und verbrannt.

0,1038s gab 0,2620 CO_2 und 0,0590 H_2O

0,1007s gab 10,1 ccm N_2 bei 15^0 b — 753,7 bei 19^0.

	errechnet	gefunden
C % —	69,002	68,858
H % —	6,347	6,3604
N % —	11,507	11,62
O % —	13,146	

Chlorhydrat der Ketobase.

Beim Aufnehmen der Ketobase in 25%iger Salzsäure und Einengen des farblosen Filtrates kristallisierte das gesuchte Chlorhydrat aus. Es löste sich leicht in Wasser und Alkohol, sehr wenig in Aether. Die wässerige Lösung war unbeständig, weniger eine alkoholische. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol gab die Verbindung folgende Verbrennungsresultate:

0,1443s gab 0,3309 CO_2 und 0,0779 H_2O

0,1384s gab 12,5 ccm N_2 bei 18^0 b — 761,3 bei 16^0.

	errechnet	gefunden
K % —	62,739	62,559
H % —	6,0224	6,041
N % —	10,465	10,567
O % —	11,95	
Cl % —	8,8282	

Bisher unbekannte Verbindungen.

1. o-Nitrobenzyl-p-aminobenzoesäure. Sp. 211°.
2. o-Nitrobenzylformyl-p-aminobenzoesäure. Sp. 223°.
3. o-Nitrobenzyl-p-aminobenzoesäureäthylester. Sp. 107°.
4. o-Nitrobenzylformyl-p-aminobenzoesäureäthylester. Sp. 123°.
5. Formylamin-p-benzoesäureäthylester. Sp. 148,5°.
6. Dihydrochinazolin-3-p-benzoesäureäthylester. Sp. 115°.
7. o-Aminobenzyl-p-aminobenzoesäureäthylester. Sp. 126,5°.
8. Dihydrochinazolin-4-keto-3-p-benzoesäureäthylester. Sp. 118°.
9. o-Nitrobenzoyl-p-aminobenzoesäureäthylester. Sp. 174°.
10. o-Nitrobenzoylformyl-p-aminobenzoesäureäthylester. Sp. 179°.
11. o-Nitrobenzyl-p-aminobenzoesäurepropylester. Sp. 96°.
12. o-Nitrobenzylformyl-p-aminobenzoesäurepropylester.
13. Dihydrochinazolin-3-p-benzoesäurepropylester.
14. Formylamin-p-benzoesäurepropylester. Sp. 147,5°.
15. Dihydrochinazolin-4-keto-3-p-benzoesäurepropylester
16. o-Nitrobenzoyl-p-aminobenzoesäurepropylester. Sp. 105°.
17. o-Nitrobenzoylformyl-p-aminobenzoesäurepropylester. Sp. 108°.
18. o-Nitrobenzyl-p-aminobenzoesäureisobutylester. Sp. 103°
19. o-Nitrobenzylformyl-p-amino-benzoesäureisobutylester Sp. 108°.
20. Dihydrochinazolin-3-p-benzoesäureisobutylester.
21. Formylamin-p-benzoesäureisobutylester. Sp. 78°.
22. Dihydrochinazolin-4-keto-3-p-aminobenzoesäureisobutylester.
23. o-Nitrobenzoyl-p-aminobenzoesäureisobutylylester.
24. o-Nitrobenzoylformyl-p-aminobenzoesäureisobutylester. Sp. 160° — 161°.
25. Formylamin-p-benzoyldiäthylaminoäthanol.
26. Dihydrochinazolin-3-p-benzoyldiäthylaminoäthanol.
27. o-Nitrobenzyl-p-aminobenzoyldiäthylaminoäthanol.
28. o-Nitrobenzylformyl-p-aminobenzoyldiäthylaminoäthanol.
29. Dihydrochinazolin-4-keto-3-p-benzoyldiäthylaminoäthanol.

An dieser Stelle möchte ich nicht verfehlen, Herrn Geheimen Regierungsrat Professor Dr. H. Thoms für seine gütige Unterstützung und sein reges Interesse an den von mir ausgeführten Arbeiten, sowie Herrn Dr. M. Sido für die Anregung zu dieser Arbeit und seine vielen wertvollen Ratschlage meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf

Ich bin am 6. 9. 1902 als Sohn des Kaufmanns Max Grünbaum und seiner Ehefrau Emma, geb. Fürst in Ortelsburg geboren. Ich besuchte die Realgymnasien in Ortelsburg, Berlin-Lichtenberg und Danzig, wo ich am 5. Juli 1919 das Reifezeugnis erhielt. Nach zweijähriger Lehrzeit in der Viktoria-Apotheke zu Berlin bestand ich die pharmazeutische Vorprüfung am 20. 9. 1921 und wurde nach einjähriger Assistententätigkeit in Berlin und Mainz an der Friedrichs-Wilhelms-Universität zu Berlin immatrikuliert. Nach viersemestrigem Studium bestand ich das pharmazeutische Staatsexamen am 29. 10. 1924 und legte dann nach vorausgegangenem Doktorandum im Januar 1924 meine Doktorprüfung an der Friedrichs-Wilhelms-Universität mit einer Dissertation über Chinazolinphenylcarbonsäureester am 10. 12. 1925 ab.